

KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN

Bureau voor de Industriële Eigendom



Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 11 juni 1999 onder nummer 1012300,
ten name van:

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

te Groningen

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Stabilisator voor farmaca",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 13 januari 2004

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,
voor deze,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M.M. Enhus'.

Mw. M.M. Enhus

10 12 300

1.E.

UITTREKSEL

11 JUNI 1999

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een hulpstof voor een actieve stof, zoals een farmacon. De hulpstof heeft een stabiliserende werking. De hulpstof heeft verder een positieve invloed op de biologische beschikbaarheid van de actieve stof waarmee de hulpstof in een farmaceutisch preparaat kan worden verwerkt. De hulpstof is gebaseerd op een fructan en wordt toegepast in de vorm van een suikerglas.

411

Titel: Stabilisator voor farmaca

De uitvinding heeft betrekking op een stabilisator voor farmaca, alsmede op een werkwijze om een farmacon te stabiliseren met genoemde stabilisator.

Door de ontwikkelingen in de biotechnologie hebben we de beschikking over een steeds grotere variëteit aan therapeutische eiwitten en peptiden. Het is te verwachten dat de toepassing van deze eiwitten en peptiden in de geneeskunde in de toekomst sterk zal stijgen.

Bij de productie worden therapeutische eiwitten en peptiden als waterige oplossingen verkregen. Het probleem is dat eiwitten en peptiden in oplossing doorgaans niet stabiel zijn. De biologische activiteit van de eiwitten en peptiden gaat hierdoor geleidelijk aan verloren waardoor de shelf-life van deze producten beperkt is. Verschillende chemische en fysische mechanismen zijn verantwoordelijk voor de afname van de activiteit. Chemische mechanismen zijn onder andere hydrolyse, deaminering, oxidatie, racemisatie en disulfide uitwisseling. Fysische mechanismen zijn onder andere aggregatie, gclering, denaturatie en adsoptie.

Uit bovenstaande valt af te leiden dat de afname van de activiteit met name is toe te schrijven aan de waterige omgeving van het eiwit of peptide. Met andere woorden, als het product in droge vorm zou kunnen worden verkregen, dan zou de shelf-life van het product verlengd worden. Het eiwit of peptide kan in droge vorm verkregen worden door bijvoorbeeld vriesdrogen, vacuümdrogen of sproeidrogen. Echter tijdens het droogproces staat het eiwit of peptide bloot aan sterke mechanische krachten (bijvoorbeeld tijdens het bevriezen van een oplossing als voorbereiding op vriesdrogen) waardoor eveneens schade aan het eiwit of peptide wordt toegebracht. Deze schade kan worden voorkomen door een stabiliserende hulpstof aan de oplossing toe te

voegen. Met de juiste keuze van de hulpstof en de juiste droogprocedure zal de hulpstof het product ook in droge vorm stabiliseren waardoor de shelf-life nog verder verlengd wordt.

5 Niet alleen therapeutische eiwitten en peptiden maar ook veel andere farmaca zijn instabiel. Om vergelijkbare redenen als hierboven is vermeld, kan de shelf-life verlengd worden door het product te drogen in aanwezigheid van een geschikte hulpstof.

10 De meeste farmaca worden verwerkt tot niet-intraveneuze toedieningsvormen zoals tabletten, capsules, zetpillen, lozenges, dermatica en suspensies voor subcutane of intramusculaire injecties. Om een adequate biologische beschikbaarheid te behalen is het noodzakelijk dat het
15 geneesmiddel uiteindelijk in opgeloste vorm aan een adsorptiemembraan beschikbaar komt. Veel farmaca zijn echter slecht oplosbaar in waterig milieu. Hierdoor is de oplossnelheid doorgaans laag hetgeen er toe leidt dat de biologische beschikbaarheid ook laag is. Door de keuze van
20 een geschikte hulpstof kan de oplossnelheid en daarmee de biologische beschikbaarheid verhoogd worden.

De uitvinding beoogt nu een hulpstof te verschaffen die gebruikt kan worden voor het stabiliseren van gevoelige farmaca. Deze groep van gevoelige farmaca strekt zich niet
25 alleen uit tot eiwitten en (poly)peptiden, maar tevens tot andere actieve stoffen, waaronder vitaminen, waarvan de stabiliteit in het geding kan komen bij de verwerking van de actieve stof tot een geschikte toedieningsvorm, zoals een tablet. Tevens is het een doel van de uitvinding dat de
30 beoogde hulpstof bijdraagt aan het vergroten van de biologische beschikbaarheid van een actieve stof die samen met de hulpstof aanwezig is in een toedieningsvorm.

Bekende stabilisatoren die farmaca tijdens de droogprocedure beschermen, zijn suikers. Suikers beschermen
35 het farmacon omdat de hydroxylgroepen van suikers de watermoleculen vervangen die waterstofbruggen vormen met de

farmaca. Dit wordt ook wel de "water replacement theory" genoemd. Er wordt dus als het ware een coating van suikermoleculen om het farmacon aangebracht die het farmacon tijdens drogen tegen schadelijke invloeden
5 beschermt.

In droge vorm biedt een suikercoating het farmacon tevens bescherming indien het suiker zich in de glastoestand bevindt. In de glastoestand zijn de moleculen min of meer willekeurig ten opzichte van elkaar
10 georiënteerd en is de mobiliteit van de moleculen zeer laag. Vanwege de willekeurige oriëntatie spreekt men in plaats van de glastoestand ook wel van de amorfe toestand. Doordat de oriëntatie van de suikermoleculen min of meer willekeurig is, blijven de interacties van de
15 hydroxylgroepen van het suiker en het farmacon intact en blijft de bescherming daardoor behouden. De lage mobiliteit van de suikermoleculen is van groot belang aangezien hierdoor ook de mobiliteit van het farmacon zeer laag is. Als gevolg daarvan worden eventuele degeneratieve processen
20 sterk vertraagt.

Als tijdens de droogprocedure het suiker kristalliseert, gaat de beschermende werking verloren. Tijdens kristallisatie vindt namelijk fasescheiding plaats tussen het suiker en het farmacon en worden de interacties
25 tussen suiker en het farmacon verbroken. Niet alleen valt hiermee de bescherming weg, ook kan het farmacon beschadigd raken tijdens het fasescheidingsproces zelf.

Er worden dus speciale eisen gesteld aan de droogprocedure om kristallisatie te voorkomen. In de
30 literatuur worden veelal kleine suikers beschreven voor de toepassing als suikerglas. Kleine moleculen kristalliseren doorgaans echter veel sneller dan grote.

Volgens de onderhavige uitvinding wordt nu een fructan toegepast voor het vormen van een suikerglas rond
35 een actieve stof, zoals een farmacon. Gevonden is dat een fructan een bijzonder goede stabiliserende werking heeft en

tevens de biologische beschikbaarheid van de actieve stof waarmee het in een toedieningsvorm is verwerkt positief beïnvloedt.

Onder een fructan wordt elk oligo- of polysaccharide verstaan dat een veelvoud aan anhydrofructan-eenheden bevat. De fructanen kunnen een polydisperse ketenlengteverdeling hebben, en kunnen een rechte of vertakte keten hebben. Vertakte fructanen worden dikwijls aangeduid als glucanen. Deze stoffen worden in de context van de onderhavige uitvinding eveneens onder de term fructanen begrepen.

Bij voorkeur bevatten de fructanen voornamelijk β -1,2 bindingen, zoals in inuline, maar ze kunnen ook β -2,6 bindingen bevatten, zoals in levan. Geschikte fructanen kunnen direct afkomstig zijn van een natuurlijke bron, maar kunnen ook een modificatie hebben ondergaan. Voorbeelden van modificaties in dit verband zijn op zich bekende reacties die leiden tot een verlenging of verkorting van de ketenlengte. Geschikte fructanen hebben een gemiddelde ketenlengte (polymerisatiegraad, DP) van ten minste 2, tot ongeveer 1000. Bij voorkeur wordt een fructan gebruikt met een polymerisatiegraad van ten minste 3, nog liever ten minste 6, bij bijzonder voorkeur van ten minste 10, tot ongeveer 60.

Fructanen die geschikt zijn volgens de uitvinding zijn, behalve natuurlijk voorkomende polysacchariden, tevens industrieel bereide polysacchariden, zoals hydrolyseproducten, die verkorte ketens hebben, en gefractioneerde producten met een gewijzigde ketenlengte, in het bijzonder met een ketenlengte van ten minste 10. Een hydrolysereactie ter verkrijging van een fructan met een kortere ketenlengte kan enzymatisch (bijvoorbeeld met endo-inulinase), chemisch (bijvoorbeeld met waterig zuur), fysisch (bijvoorbeeld thermisch) of door toepassing van heterogene katalyse (bijvoorbeeld met een zure ionenwisselaar) worden uitgevoerd. Fractionering van

fructanen, zoals inuline, kan onder andere worden bereikt door kristallisatie bij lage temperatuur, scheiding met kolomchromatografie, membraanfiltratie, en selectieve precipitatie met een alcohol. Andere fructanen, zoals
 5 fructanen met een lange keten, kunnen bijvoorbeeld worden verkregen door kristallisatie, uit fructanen waaruit mono- en disacchariden zijn verwijderd, en fructanen waarvan de ketenlengte enzymatisch is verlengd kunnen eveneens dienen als fructan dat wordt toegepast in de onderhavige
 10 uitvinding. Voorts kunnen gereduceerde fructanen worden toegepast. Dit zijn fructanen waarvan de reducerende eindgroepen, doorgaans fructosegroepen, zijn gereduceerd, bijvoorbeeld met natriumboorhydride of waterstof in aanwezigheid van een overgangsmetaalkatalysator. Ook
 15 fructanen die chemisch zijn gemodificeerd, zoals verknoopte fructanen en gehydroxyalkyleerde fructanen kunnen worden gebruikt.

In een voorkeursuitvoeringsvorm is het fructan dat volgens de uitvinding wordt toegepast inuline. Inuline is
 20 een polysaccharide, bestaande uit β -1,2 gebonden fructose-eenheden met een α -D-glucopyranose-eenheid aan het reducerende einde van het molecuul. De stof komt onder meer voor in de wortels en knollen van planten van de *Liliaceae*- en *Compositae*-families. De belangrijkste bronnen voor de
 25 productie van inuline zijn de Jeruzalem-artisjok, de dahlia en de cichoreiwortel. In de industriële productie van inuline gaat men voornamelijk uit van de cichoreiwortel. Het voornaamste verschil tussen inuline afkomstig van de verschillende natuurlijke bronnen zit in de
 30 polymerisatiegraad. Deze kan uiteenlopen van ongeveer 6 bij Jeruzalem-artisjokken, tot 10-14 bij cichoreiwortels en hoger dan 20 bij de dahlia. Volgens de uitvinding gebruikt men bij voorkeur een fructan met een polymerisatiegraad van 9-11.

35 Inuline is een oligosaccharide dat, in amorfe toestand, gunstige fysisch-chemische eigenschappen heeft voor de toepassing als hulpstof voor farmaceutische

toedieningsvormen. Deze fysisch-chemische eigenschappen zijn: (instelbare) hoge glasovergangstemperatuur, geringe hygroscopiciteit, geen (reducerende) aldehyde groepen en waarschijnlijk een lage kristallisatiesnelheid. Daarnaast
 5 is inuline niet toxisch en niet duur.

Wanneer een oplossing van inuline wordt gedroogd, bijvoorbeeld door vriesdrogen, vacuümdrogen of sproeidrogen, kan amorf inuline worden verkregen. Gevonden is dat als tevens een farmacon in de oplossing aanwezig is,
 10 deze tijdens drogen door inuline beschermd wordt tegen schadelijke invloeden en dat na het droogproces het farmacon omgeven is door een beschermende coating van amorf inuline. Hierdoor zal de shelf-life van instabiele farmaca, zoals therapeutische eiwitten en peptiden, aanzienlijk
 15 verlengd kunnen worden. Daarnaast zou met een dergelijke coating de biologische beschikbaarheid van slecht oplosbare farmaca aanzienlijk verhoogd kunnen worden.

Geconcludeerd kan worden dat amorf inuline zeer interessant is als hulpstof voor preparaten voor pulmonale
 20 toediening, orale toediening, parenterale toediening, zetpillen, klysma's en dermatica.

Hieronder wordt de uitvinding nader toegelicht onder verwijzing naar het fructan inuline. Dit dient niet als beperkend voor de uitvinding te worden opgevat.

25 Zoals hierboven vermeld, kunnen slecht oplosbare farmaca een lage biologische beschikbaarheid hebben, wanneer deze zijn verwerkt in tabletten voor bijvoorbeeld orale of rectale toediening. Als een dergelijk farmacon ingesloten is in een inulineglas, dan is elk
 30 farmaconmolecuul voorzien van een coating van amorf inuline. Met andere woorden, het farmacon bevindt zich in een monomoleculaire vorm. Aangezien amorf inuline snel oplost, zal ook de oplossnelheid van het ingesloten farmacon sterk verhoogd worden. Hierdoor zal ook de
 35 opnamesnelheid verhoogd worden en daarmee de biologische beschikbaarheid.

Ook in andere toedieningsvormen kan de hoge oplossnelheid voordelen hebben. Bijvoorbeeld bij pulmonale toediening, als er een zeer snelle opname is gewenst.

Wanneer gesmolten suiker langzaam wordt afgekoeld vindt bij een bepaalde temperatuur kristallisatie plaats. Wordt daarentegen gesmolten suiker snel afgekoeld dan wordt de glasovergangstemperatuur (T_g) gepasseerd. De T_g is altijd lager dan de kristallisatie- of smelttemperatuur. De glasovergang wordt gekarakteriseerd een sterke verlaging van de mobiliteit van de moleculen terwijl de oriëntatie van de moleculen ongewijzigd blijft. De kristalstructuur is thermodynamisch stabielere dan de glastoestand. Echter de mobiliteit van de moleculen in glas is zo laag dat kristallisatie zo langzaam verloopt dat dit niet meetbaar is. Wordt echter de temperatuur verhoogd tot boven de T_g maar onder de smelttemperatuur, dan is de mobiliteit van de moleculen zodanig dat kristallisatie vrij snel kan plaatsvinden.

Het is dus van essentieel belang dat de temperatuur van een farmacon opgeslagen in een suikerglas lager moet zijn dat de T_g teneinde kristallisatie van suiker te voorkomen en daarmee de beschermende werking te behouden. Nu is de T_g van een suiker doorgaans hoger dan kamertemperatuur. Zoals gezegd worden in de literatuur met name kleine suikers, zoals sucrose, trehalose en mannitol als materiaal voor suikerglazen genoemd. Vanwege de hoge T_g (ca 130°C) komt trehalose hierbij in veel wetenschappelijke publicaties als een veelbelovende kandidaat naar voren (de meeste suikers hebben een lagere T_g). De T_g van fructanen, in het bijzonder van inuline, neemt toe naarmate het molecuulgewicht toeneemt zodat, binnen bepaalde grenzen, de T_g ingesteld kan worden. In experimenten werden waarden van 130 en 160°C gevonden voor inulines met een DP van respectievelijk > 9 en > 22 . Met andere woorden, de T_g 's van sommige inulines liggen duidelijk hoger dan die van trehalose. Hieruit blijkt dat inulines zeer veelbelovend

zijn voor de vorming van een suikerglas ter stabilisatie van actieve stoffen, zoals farmaca.

In de praktijk zal een suikerglas nooit volledig watervrij zijn. Dit is bijvoorbeeld het gevolg van opname van water uit de lucht. Opname van water heeft een fors effect op de Tg: de Tg wordt sterk verlaagd naar mate meer water wordt opgenomen. De mate van wateropname hangt van de hygroscopiciteit van het materiaal en van de relatieve luchtvochtigheidsgraad. Gevonden werd dat trehaloseglas dat bij 20°C werd blootgesteld aan een relatieve luchtvochtigheidsgraad van 45% eerst vervloei (de Tg wordt dus lager dan 20°C) en daarna kristalliseerde. Glazen vervaardigd van inuline met een DP > 9 daarentegen konden wel onder deze condities worden opgeslagen zonder dat er vloeï werd waargenomen. Inulineglazen met een DP > 22 die werden weggezet bij 20°C bleven bij een relatieve luchtvochtigheidsgraad van maar liefst 60% nog intact.

Hieruit kan geconcludeerd worden dat inulineglazen bij een veel hogere relatieve luchtvochtigheidsgraad kunnen worden opgeslagen dan trehalose zonder dat de Tg wordt gepasseerd.

Voor de vorming van een suikerglas op basis van een fructan kan op verschillende manieren te werk worden gegaan.

Bij vriesdrogen wordt een oplossing snel gekoeld zodat alleen kristallisatie van water (ijsvorming) plaatsvindt. Tijdens dit proces wordt de resterende oplossing steeds geconcentreerder. Dit proces wordt ook wel "freeze-concentration" genoemd. Op een gegeven moment passeert de geconcentreerde oplossing de glasovergangstemperatuur. Deze wordt ook wel de Tg' genoemd. Er wordt dus een glas gevormd bestaande uit deels suiker en deels water. Vervolgens wordt de druk gereduceerd waardoor eerst het water uit de ijskristallen sublimeert en daarna water uit het glas. Hierdoor wordt een poreuze cake bestaande uit

een suikerglas verkregen. Een poreuze cake is gewenst omdat deze snel te reconstitueren is.

Vriesdrogen kan op twee manieren fout gaan. Ten eerste: wanneer de oplossing te langzaam wordt gekoeld kristalliseert behalve water ook het suiker uit. Wanneer
 5 een instabiel farmacon aanwezig is, gaat hierdoor de beschermende werking verloren. Ten tweede: wanneer sublimatie plaatsvindt bij een temperatuur hoger dan de T_g dan wordt er geen glas gevormd. Na de sublimatie van water
 10 uit de ijskristallen vindt verdamping van water (geen sublimatie!) uit de "freeze concentrated" oplossing plaats. Hierdoor stort de cake als het ware in ("collapse") en kan alsnog kristallisatie van het suiker plaatsvinden.

Dit laatste werd in experimenten getest met
 15 trehalose en inuline. Gevriesdroogd werd bij een monstertemperatuur van -16°C . Bij trehalose werd een collapsed cake gevonden terwijl bij inuline $\text{DP} > 9$ een fraaie poreuze cake werd gevormd. Hieruit blijkt dat de T_g van trehalose duidelijk lager ligt dan voor inuline $\text{DP} >$
 20 9. Inuline kan dus onder minder stringente condities worden gevriesdroogd.

Bij vacuümdrogen wordt de druk boven een oplossing bij kamertemperatuur verlaagd zodat het water verdampt. Omdat tijdens verdamping warmte aan de omgeving wordt
 25 onttrokken moet de temperatuur goed geconditioneerd worden om bevriezing te voorkomen. Daarnaast moet worden voorkomen dat onder invloed van de lage druk de oplossing gaat koken. Wanneer namelijk een eiwit aanwezig is, zal door het toegenomen vloeistof/lucht oppervlak makkelijk denaturatie
 30 plaatsvinden. Het grote risico van deze techniek is dat kristallisatie in plaats van glasvorming kan plaatsvinden. Het voordeel van inuline hierbij is dat kristallisatie minder makkelijk plaatsvindt dan bij kleine suikers.

Bij sproeidrogen wordt een oplossing verneveld in
 35 een stroom van hete lucht. Door de verdamping van water worden kleine deeltjes gevormd. Deze kunnen een grootte

hebben van 1-5 μm en zijn daarom geschikt voor pulmonale toediening. Bekend is dat trehalose een lastig te sproeidrogen verbinding is. Inuline daarentegen laat zich goed sproeidrogen.

5 De producten die verkregen worden met de hierboven beschreven technieken, waarin dus een actieve stof is verwerkt in een suikerglas van een fructan, laten zich prima verwerken tot geschikte toedieningsvormen. De vakman zal in staat zijn om op zich bekende vormingstechnieken aan
10 te passen aan de eigenschappen van het suikerglas, voorzover nodig.

Veel suikers zoals glucose en lactose bevatten aldehyde groepen. Deze reducerende groepen kunnen met aminegroepen van bijvoorbeeld eiwitten en peptiden reageren
15 onder vorming van een Schiffse base. Deze initiële reactie kan leiden tot een cascade van reacties die ook wel bekend staat als de Maillard-browning. De Maillard reactie kan aanleiding geven tot een ernstige aantasting van de biologische activiteit van het farmacon en is dus zeer
20 ongewenst.

Een belangrijk voordeel van fructanen, en in het bijzonder van inuline, is dat, door de specifieke koppeling van de monosaccharide-eenheden in de oligosaccharide keten, er geen aldehyde groepen aanwezig zijn en de Maillard-
25 browning dus niet kan plaatsvinden.

Fructanen zouden goed toegepast kunnen worden in een grote variëteit aan toedieningsvormen. Bij sproeidrogen kunnen sferische deeltjes met een diameter van 1-5 μm worden verkregen. Deze deeltjesgrootte is ideaal voor
30 poeders voor pulmonale toediening. Door een oplossing van inuline en een farmacon te sproeidrogen kan dus een toedieningsvorm voor de longen worden ontwikkeld. Voorts kan ook gedacht worden aan de verwerking van inulineglazen, waarin farmaca zijn opgesloten, in preparaten voor orale,
35 pulmonale en parenterale toediening. Geschikte voorbeelden zijn onder meer zetpillen, klysma's, tabletten, capsules,

lozenges, dermatica en suspensies voor subcutane of intramusculaire injecties.

Fructanen, en met name inuline, vormen non-toxische producten en worden in de Farmacopee genoemd. In de huidige klinische praktijk worden fructanen reeds toegepast, onder meer als tracermateriaal om de efficiëntie van de nieren van patiënten te testen. Problemen bij de acceptatie van amorf inuline als hulpstof voor farmaceutische toedieningsvormen zijn, vanuit toxicologisch oogpunt, dan ook niet te verwachten.

De uitvinding wordt thans nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden.

Voorbeeld 1

Een oplossing van 10 wt% inuline (DP > 9) en 0,1 wt% alkalische fosfatase werd bereid in 0,1 M tris pH 8,0. Van deze oplossing werd 2 mL overgebracht in een glazen monstervaatje met een diameter van 2,5 cm. De oplossing werd ingevroren in vloeibare stikstof en daarna opgeslagen bij -80°C gedurende een dag.

De oplossing werd gevriesdroogd met behulp van een Christ Alfa-1-4 vriesdroger. De condensor en de monsterplaat werden op een temperatuur van respectievelijk -53°C en -30°C gebracht. Vervolgens werd het monster op de monsterplaat geplaatst waarna de druk werd gereduceerd tot 1 mBar. Na 24 uur werd gedurende 16 uur geleidelijk aan de temperatuur van de monsterplaat opgevoerd tot 20°C (condensortemperatuur en druk werden niet gewijzigd). Het product, een poreuze cake, werd opgeslagen in een excicator boven silicagel.

Voorbeeld 2

Een oplossing van 10 wt% inuline (DP > 9) en 0,1 wt% alkalische fosfatase werd bereid in 0,1 M tris pH 8,0. Van deze oplossing werd 2 mL overgebracht in een glazen monstervaatje met een diameter van 2,5 cm. Het

monstervaatje werd overgebracht in een vacuümoven. De temperatuur werd gethermostatiseerd op 37°C. Vervolgens werd de druk gedurende 16 uur geleidelijk aan teruggebracht tot 0,1 mBar. Vervolgens werd nog 8 uur bij deze druk
5 gedroogd. Het product, een transparant schijfje, werd opgeslagen in een excicator boven silicagel.

Voorbeeld 3

Een oplossing van 10 wt% inuline (DP > 9) en 0,1 wt%
10 alkalische fosfatase werd bereid in 0,1 M tris pH 8,0. De oplossing werd gesproeidroogd met een Buchi 190 minisproeidroger. De oplossing werd verpompt met een snelheid van 15 mL/min en verneveld met een luchtstroom van 600 L/uur. De nevel werd gedroogd met een luchtstroom van
15 600 L/min en een inlaattemperatuur van 120-150°C. Deze condities leidden tot een uitlaattemperatuur van 50-80°C. Het product, een zeer fijn wit poeder, werd opgeslagen in een excicator boven silicagel.

CONCLUSIES

1. Stabilisator voor een actieve stof, zoals een farmacon, omvattende een fructan in de vorm van een suikerglas.
2. Stabilisator volgens conclusie 1, waarbij het
5 fructan inuline is.
3. Werkwijze voor het stabiliseren van een actieve stof, zoals een farmacon, waarbij het farmacon wordt opgenomen in een suikerglas van een fructan.
4. Werkwijze volgens conclusie 3, waarbij het fructan
10 inuline is.
5. Werkwijze volgens conclusie 3 of 4, waarbij het suikerglas wordt gevormd door sproeidrogen, vacuümdrogen of vriesdrogen.
6. Gestabiliseerde actieve stof, zoals een farmacon,
15 verkrijgbaar middels een werkwijze volgens conclusies 3-5.
7. Farmaceutisch preparaat omvattende een gestabiliseerde actieve stof volgens conclusie 6.
8. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 7 in de vorm van een tablet, capsule, lozenge, dermaticum, zetpil,
20 poeder voor pulmonale toediening, of een staafje of suspensie voor subcutane of intramusculaire toediening.
9. Toepassing van een suikerglas van een fructan voor het verhogen van de biologische beschikbaarheid van een actieve stof, zoals een farmacon.
- 25 10. Toepassing van een suikerglas van een fructan voor het stabiliseren van een actieve stof, zoals een farmacon.